

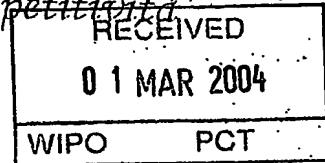
MODULARIO
LOA - 101

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2



Autenticazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

N.

MI2002 A 002394

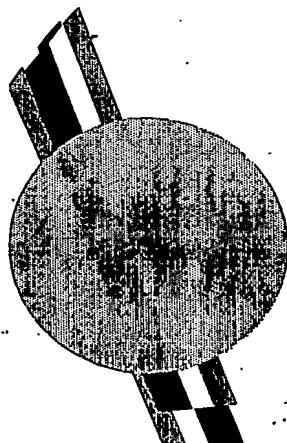
Invenzione Industriale



Si dichiara che l'unità copia è conforme ai documenti depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati risultano dall'accusato processo verbale di deposito.

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Roma, il 17 FEB. 2004



IL DIRIGENTE

Pot. Melchiorre

Dr. POMIO CALLOPPO

BEST AVAILABLE COPY

AL MINISTERO DELLE ATTIVITÀ PRODUTTIVE

UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA

DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE, DEPOSITO RISERVE, ANTECIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

MODULO A

marca
da
bollo

N.G.

ISP

A. RICHIEDENTE (I)

1) Denominazione BRACCO SPAResidenza MILANO - MIcodice 100825120157

2) Denominazione _____

codice _____

Residenza _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

MARGUTTI ROBERTO

cognome nome

BRACCO IMAGING SPA

cod. fiscale _____

denominazione studio di appartenenza

via E. FOLLIn. 50 città MILANOcap 20134 (prov) MI

C. DORICILIO ELETTIVO destinatario

via _____

n. 151

città _____

cap _____

(prov) _____

D. TITOLO

classe proposta (sez/cl/scl) A61K

gruppo/sottogruppo _____

"USO DI TRITODOTIRONINA 3-SOLEATO COME FARMACO AD ATTIVITÀ TIREOMIMETICA E RELATIVE FORMULAZIONI FARMACEUTICHE"ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI NO XSE ISTANZA: DATA 11/11/02 N° PROTOCOLLO _____

cognome nome

E. INVENTORI DESIGNATI cognome nome

1) ISANTINI FERRUCCIO

3)

2) PINCHERA ALDO

4)

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione _____

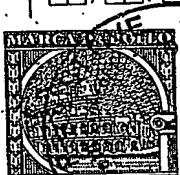
tipo di priorità _____

numero di domanda _____

data di deposito _____

allegato
S/RSCIOLGIMENTO RISERVE
Data _____ N° Protocollo _____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA COLTURE DI MICRORGANISMI, denominazione _____



10.00 Euro

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

SCIOLGIMENTO RISERVE
Data _____ N° Protocollo _____

confronta singole priorità

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es. 15 PROV n. pag. 15

riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare)

Doc. 2) PROV n. tav. 1 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare)

.....

Doc. 3) RIS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale

.....

Doc. 4) RIS designazione inventore

.....

Doc. 5) RIS documenti di priorità con traduzione in italiano

.....

Doc. 6) RIS autorizzazione o atto di cessione

.....

Doc. 7) RIS nominativo completo del richiedente

.....

8) attestati di versamento, totale Euro CENTOOTTANTOTTO / 51

obbligatorio

COMPILATO IL 13/11/2002FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE(I) MARGUTTI ROBERTOCONTINUA SI/NO NODEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SICAMERA DI COMMERCIO IND. ART. E AGR. DI MILANOVERBALE DI DEPOSITO NUMERO DI DOMANDA MI2002A 002394

DUEMILADUE

Reg. A

NOVEMBRE

L'anno 2002

00

fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopra riportato.

Il richiedente(s) sopraindicato(s) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda di deposito della riserva, corredandola di 15 fogli aggiuntivi.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

IL DEPOSITANTE D. CORTONESI

M. CORTONESI

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO PRINCIPALE, DESCRIZIONE E RIVENDICAZIONE

MI2002A 002394

NUMERO DOMANDA

REG. A

DATA DI DEPOSITO

15/11/2002

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCI

15/11/2002

D. TITOLO
"USO DI TRIIODOTIRONINA 3-SOLFATO COME FARMACO AD ATTIVITA'

TIREOMIMETICA E RELATIVES FORMULAZIONI FARMACEUTICHE"

L. RIASSUNTO

La presente invenzione riguarda l'uso della triiodotironina 3-solfato, detta comunemente triiodotironina solfato, o T3 solfato, come medicamento ad attività tireomimetica nella terapia di patologie dovute a carenza organica di 3,5,3'-triiodotironina, da sola o in associazione con la tiroxina, e le relative composizioni farmaceutiche.

M. DISEGNO



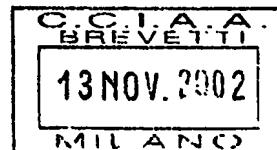
Roberto Margutti
Mandataro Iseritto
al numero 938B

B0496 Descrizione del brevetto per invenzione industriale avente per titolo:

**348/RM "USO DI TRIIODOTIRONINA 3-SOLFATO COME FARMACO AD
ATTIVITA' TIREOMIMETICA E RELATIVE FORMULAZIONI
FARMACEUTICHE"**

a nome : BRACCO S.p.A.

con sede in : Milano



* * * MI 2002A 002394

DESCRIZIONE

La presente invenzione riguarda l'uso della triiodotironina 3-solfato, detta comunemente triiodotironina solfato o **T3 solfato** (in sigla **T3S**), come principio attivo, da solo o in associazione con la tiroxina, per la preparazione di medicamenti ad attività tireomimetica utili nella terapia di patologie dovute a carenza organica di 3,5,3'-triiodotironina.

Le varie iodotironine presenti nel sangue sono prodotte direttamente dalla tiroide o derivano dal metabolismo periferico di altre iodotironine. Fra esse la 3,5,3'-triiodotironina, detta anche semplicemente triiodotironina (in sigla **T3**), viene considerata la forma biologicamente attiva dell' ormone tiroideo, poiché ha dimostrato un'elevata affinità per i recettori specifici del medesimo e si trova presente nel siero in concentrazioni sufficienti ad attivare i recettori stessi.

Nell' adulto sano il principale prodotto di secrezione della tiroide è la tiroxina, comunemente indicata in sigla come **T4**, la quale viene convertita perifericamente nella forma biologicamente più attiva, **T3** (Rif.1), mediante rimozione enzimatica di un atomo di iodio dall'anello aromatico esterno della molecola ad opera delle 5'-iodotironina

Alberto Margutti
Mandatario Iscritto
al Numero 938B

monodesiodasi di tipo I e II , dette anche semplicemente monodesiodasi di tipo I e II (in sigla rispettivamente I MD e II MD). Questa via metabolica rappresenta il principale meccanismo di produzione endogena di T3: di conseguenza, T4 può essere considerata un pro-ormone. Tuttavia una parte, sia pur quantitativamente inferiore, di T3 viene secreta come tale direttamente dalla tiroide stessa. In un adulto di 70 kg la quantità di T4 prodotta giornalmente è mediamente di 100 μ g, mentre la produzione totale di T3 ammonta a circa 25 μ g. Di questi 25 μ g, 4-8 μ g vengono secreti direttamente dalla tiroide e la restante quota proviene dalla conversione periferica di T4.

A sua volta, T3 va incontro a due differenti destini metabolici. La via metabolica principale consiste nella desiodazione parziale dell'anello aromatico interno ad opera dell'enzima 5-iodotironina monodesiodasi di tipo III, o monodesiodasi di tipo III (III MD), a dare 3,3'-diiodotironina, che è biologicamente inattiva e viene ulteriormente metabolizzata per desiodazione o sulfoconiugazione. L'altra via metabolica, riguardante circa il 20% del prodotto, provoca la sulfoconiugazione della T3 a dare la T3S, che non è in grado di legarsi al recettore per gli ormoni tiroidei (Rif.2) e di conseguenza, come tale, è biologicamente inattiva (Rif.3). Contrariamente a quanto si verifica per la T3, la T3S non viene desiodata dalla monodesiodasi di tipo III, bensì è un ottimo substrato per la monodesiodasi di tipo I (Rif.4) dalla quale viene convertita molto rapidamente in 3,3'-diiodotironina solfato. Alla luce di ciò, si è sempre comunemente ritenuto che, nell'adulto sano, la sulfoconiugazione di T3 a dare T3S rappresentasse sostanzialmente una via per accelerare il

catabolismo di T3, facilitandone l'escrezione biliare e urinaria (Rif.5 e 6). Infatti, in condizioni caratterizzate da ridotta attività della monodesiodasi di tipo I, i livelli sierici di T3S, fisiologicamente bassi nell'adulto sano, risultano più elevati. Si è però poi inaspettatamente dimostrata l'esistenza, in alcuni distretti e organi, di solfatasi in grado di riconvertire, in particolari circostanze e condizioni fisiologiche, la T3S nella forma attiva T3 da cui deriva (Rif.7-9) Questi enzimi si trovano, ad esempio, nella flora batterica intestinale ed in vari tessuti dell'organismo tra cui il fegato, i reni e il sistema nervoso centrale (Rif.10).

Recentemente si è scoperto che le concentrazioni sieriche endogene di T3S sono particolarmente elevate durante la vita intrauterina e si mantengono tali, cioè al di sopra dell'intervallo di normalità nell'adulto, almeno fino al quarto mese di vita neonatale (Rif.11). In considerazione del ruolo essenziale svolto dagli ormoni tiroidei durante lo sviluppo, particolarmente per quanto riguarda le funzioni del sistema nervoso centrale, si è ipotizzato che, ad esempio in questo tessuto, la T3S possa all'occorrenza svolgere anche un certo ruolo come sorgente occasionale di T3, durante le prime fasi della crescita. Altri studi condotti su tessuto nervoso centrale umano di provenienza autoptica hanno mostrato che la quantità di T3 presente nello stesso viene limitata dalla presenza dell'enzima monodesiodasi di tipo III (Rif.12). Poiché la T3S non viene attaccata da detto enzima, sembra ragionevole ipotizzare che, in quei tessuti provvisti di solfatasi in grado di riconvertirla nella forma attiva, T3S possa anche rappresentare una fonte alternativa endogena locale di ormone, qualora in quei tessuti si verifichino particolari

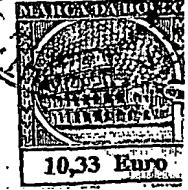
Roberto Margutti
Mandatario Iscritto
al Consiglio 938B

condizioni di necessità del medesimo (Rif.13 e 8).

Nel corso di studi sempre più approfonditi sul ruolo effettivo esercitato dalla T3S nell'ambito della produzione e del metabolismo degli ormoni tiroidei, si è recentemente dimostrato che la stessa è in grado di mostrare effetti tireomimetici in ratti ipotiroidei (Rif.10), come pure in animali funzionalmente normali (Rif.14). In entrambi i casi, T3S ha mostrato una potenza di azione di circa un quinto rispetto a T3. Tuttavia, mentre negli animali normali entrambi i trattamenti con T3S e con T3 hanno provocato una significativa riduzione dei livelli sierici di ormone tireotropo (in sigla TSH) (Rif.14), dimostrandosi similmente efficaci nell'inibire la secrezione dello stesso, nel caso di ratti ipotiroidei (Rif.10), dopo somministrazione acuta, la T3S si è dimostrata poco efficace nell'inibire la secrezione di TSH rispetto alla T3. Come noto l'ormone tireotropo TSH è un indicatore estremamente sensibile dello stato funzionale della tiroide, consentendo di rilevare anche minime alterazioni della sua secrezione ormonale. Infatti, i suoi livelli aumentano in condizioni di ridotta funzionalità tiroidea, anche in quelle condizioni definite sub-cliniche, mentre si riducono in presenza di un eccesso di ormoni tiroidei.

In conclusione, dalle attuali conoscenze non è stato, né è ancora, possibile ricavare una chiara e completa definizione del ruolo biologico della T3S.

Da una parte infatti è stata dimostrata la sua non attività biologica (Rif.3 e 2) e la sua caratteristica di acceleratore metabolico del catabolismo della T3 (Rif.5), dall'altra il suo potenziale come riserva



Riccardo Margutti
Mandatario Iscritto
al Consiglio 938B

endogena locale di T3, solo in particolari tessuti e in condizioni organiche critiche dovute a carenza di ormone tiroideo attivo in quei tessuti, e la sua attività tireomimetica in soggetti animali ipotiroidei. Inoltre il suo effetto nell'inibire la formazione di TSH sembra non paragonabile a quello della T3.

Ci si trova quindi attualmente di fronte ad una situazione complessa, per più di un aspetto contraddittoria, che ha evidenziato solo alcune delle caratteristiche biologiche del prodotto e che comunque necessita di ulteriori studi approfonditi.

Tuttavia, da nulla di quanto a tutt'oggi è stato reso noto risulta descritta, o quanto meno suggerita, la possibilità di un impiego terapeutico di questo, per certi versi anomalo, metabolita della T3. In nessun lavoro, sia pur approfondito o a carattere eminentemente speculativo, considerato individualmente o anche in combinazione con altri correlati, è suggerito un impiego, o anche solo una possibilità di impiego, come medicamento della T3S, formulata sia da sola che in eventuale associazione ad altri ormoni tiroidei, quali, ad esempio, la T4.

Si è invece ora inaspettatamente trovato, ed è questo l'aspetto principale dell'invenzione, che la T3S, da sola o in associazione con altri ormoni, o pro-ormoni, tiroidei, preferibilmente la T4, e opportunamente formulata a seconda dell'impiego desiderato, è particolarmente utile come medicamento da utilizzarsi in tutte quelle patologie dovute a carenza di produzione da parte dell'organismo delle quantità necessarie di ormoni tiroidei attivi, in particolare la T3.

Si è infatti verificato che la somministrazione di T3S consente il

mantenimento di livelli costanti di T3 per tempi prolungati (12-18 ore), il che si rivela particolarmente utile laddove sia richiesta la supplementazione di ormone tiroideo nella sua forma più attiva.

Particolarmente preferita, ad esempio nella cura dell'ipotiroidismo, si è dimostrata l'associazione di T3S con T4. Infatti, nella terapia di questa patologia l'associazione ormonale che più fedelmente mima la normale secrezione tiroidea dovrebbe essere rappresentata da una combinazione di T4 e T3. A tale proposito, esistono in commercio preparazioni che contengono entrambe dette iodotironine in proporzioni che dovrebbero avvicinarsi a quelle della normale secrezione ghiandolare. Tuttavia, la somministrazione orale contemporanea di T4 e T3 non è purtroppo in grado di riprodurre le normali concentrazioni di ormoni tiroidei nel siero, a causa della farmacocinetica della T3. Infatti, dopo assunzione orale, questa viene rapidamente assorbita e altrettanto rapidamente degradata, avendo una velocità di eliminazione circa 20 volte superiore a quella della T4. Per tale motivo l'assunzione di T3 genera rapidamente un picco di ormone a livelli sovrafisiologici indesiderati e indesiderabili, seguito da un altrettanto troppo rapido calo a livelli subfisiologici. Conseguentemente, la maggior parte degli specialisti preferisce utilizzare la sola T4, anche se in questo modo la produzione di T3 viene a dipendere totalmente dalla desiodazione periferica della T4 in quanto la normale secrezione diretta di T3 da parte della tiroide non esiste, o è, quanto meno, gravemente insufficiente.

Al contrario, l'associazione dell'invenzione permette di ovviare a questi problemi in quanto, ad esempio dopo somministrazione orale, la

T3S fornisce livelli sierici di T3 che aumentano gradualmente, evitando la formazione di picchi troppo elevati, e che rimangono stabili per tempi relativamente lunghi.

Un ulteriore vantaggio dell'impiego terapeutico della T3S deriva dalla inaspettata scoperta della sua attività tireomimetica sistemica con scarsa inibizione della secrezione di TSH. Questo effetto si propone come particolarmente utile in pazienti tiroidectomizzati per carcinoma tiroideo, quando la somministrazione di T4 deve essere sospesa in previsione di eseguire la scintigrafia totale corporea. In questo caso la somministrazione di T3S in alternativa a T4 sarebbe in grado di risolvere le necessità del paziente senza interferire con l'esame diagnostico.

Un ulteriore vantaggio dell'impiego di T3S in terapia, in particolare nella cura dell'ipotiroidismo, può derivare dal suo effetto autolimitante. La T3S infatti viene desiodata attivamente dalla monodesiodasi di tipo I, la cui attività è a sua volta stimolata dagli ormoni tiroidei. Nell'ipotiroidismo l'attività della monodesiodasi di tipo I risulta ridotta, di conseguenza anche l'eliminazione della T3S risulta rallentata. L'effetto della medesima sull'organismo è quindi maggiore. Al contrario, in caso di sovradosaggio, l'attività della tipo I MD viene stimolata, con conseguente aumento della degradazione della T3S e limitazione di possibili effetti indesiderati.

Un ulteriore vantaggio dell'uso della T3S è infine dato dal fatto che la medesima è pur sempre un metabolita normalmente presente in circolo e quindi, a seguito della sua somministrazione non sono preventivabili particolari o gravi problemi di ipersensibilità o

Riccardo Margutti
Mandatario Iscritto
al N° 938B

intolleranza.

Sono quindi un ulteriore oggetto dell'invenzione formulazioni farmaceutiche comprendenti come principio attivo la T3S, da sola o in associazione con altri ormoni o pro-ormoni tiroidei.

Al riguardo, sono particolarmente preferibili le formulazioni comprendenti la T3S in associazione con la T4.

Dette formulazioni potranno essere diverse sia per concentrazione del o dei principi attivi, sia per il tipo di forma farmaceutica utilizzata, secondo il tipo di somministrazione richiesta, e possono eventualmente contenere additivi quali eccipienti, diluenti, disgreganti, solventi, veicolanti, coloranti, aromatizzanti, edulcoranti comuni in tecnologia farmaceutica formulativa. La preparazione di specifiche forme farmaceutiche in risposta a particolari esigenze di somministrazione rientra nell'ambito generale dell'invenzione.

A titolo di esempio, per suo uso orale, la T3S può essere somministrata a dosaggi variabili da 5 a 1000 µg, preferibilmente da 10 a 500 µg, più preferibilmente da 25 a 250 µg.

Analogamente, nella associazione con T4, i dosaggi preferiti possono variare tra 10 e 500 µg per T3S e tra 10 e 250 µg per T4, preferibilmente tra 25 e 250 µg per T3S e tra 25 e 200 µg per T4.

Due possibili formulazioni per somministrazione orale sono qui di seguito riportate a titolo di esempio puramente indicativo. Le medesime ovviamente non sono da intendersi limitative delle altre possibili varianti, comprendenti, tra l'altro, differenti forme di somministrazione, diversi dosaggi o un differente insieme di componenti a seconda della particolare



Riccardo Margutti
 Mandatario Iscritto
 al N° ~~1000000~~ 938B

applicazione farmacologica richiesta o della particolare patologia su cui intervenire.

A) - Esempio di formulazione orale contenente T3S

T3S	50	μg;
Calcio fosfato bibasico anidro	103,5	mg;
Amido di mais	17,65	mg;
Cellulosa microcristallina	5	mg;
Sodio carbossimetilamido	5	mg;
Talco	5	mg;
Acido citrico	2,8	mg;
Magnesio stearato	1	mg

B) - Esempio di formulazione orale contenente T3S e T4

T3S	50	μg;
T4 sale sodico	125	μg;
Calcio fosfato bibasico anidro	103,5	mg;
Amido di mais	17,525	mg;
Cellulosa microcristallina	5	mg;
Sodio carbossimetilamido	5	mg;
Talco	5	mg;
Acido citrico	2,8	mg;
Magnesio stearato	1	mg

Nel caso della associazione, le composizioni dell'invenzione

potranno eventualmente contenere anche forme di dosaggio separate di T₃S e T₄ per la somministrazione sequenziale delle medesime. Verrà allora predisposto un kit, pur esso oggetto dell' invenzione, adatto alla somministrazione differenziata dei due detti principi attivi, con modalità possibilmente diverse da paziente a paziente e anche a seconda della applicazione terapeutica. In questo caso, lo specialista avrà ampia possibilità di modulare la prescrizione adattandola al meglio alle necessità del paziente.

A titolo di esempio assolutamente non limitativo, nel caso di somministrazione orale, una confezione contenente due blister separati, differenti per forma e/o colore, oppure contenenti compresse, o capsule, di forma e/o colore e/o dosaggi diversi, può risultare adatta allo scopo desiderato. Altre varianti sono possibili e rientrano nell'ambito della conoscenza del settore, cui il tecnico esperto può attingere per risolvere positivamente ogni singolo problema.

Le composizioni farmaceutiche dell'invenzione risultano così impiegabili nella terapia di patologie dovute a carenza organica di T₃ quali, ad esempio, ipotiroidismo primitivo da tireopatie autoimmuni, difetti dell'ormonogenesi, tiroidectomia, ipotiroidismo congenito, come pure di alcune disfunzioni dovute ad una ridotta attività della mono desiodasi di tipo I a causa, ad esempio, di ipotiroidismo, malattie non tiroidee con impegno sistemicoo, digiuno, carenza di selenio.

Roberto Margutti
Mandataro Iseritto
al N. 938B

PUBBLICAZIONI

1. Chopra IJ. Nature, source and relative biological significance of circulating thyroid hormones. In: Braverman LE., Utiger RD. (eds) *The Thyroid*, Lippincott, Philadelphia 1991, pp. 126-143.
2. Spaulding SW., Smith TJ., Hinkle PM., Davis FB., Kung MP., Roth JA. Studies on the biological activity of triiodothyronine sulfate. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1992, **74**, 1062-1067.
3. LoPresti JS., Mizuno L., Nimalysuria A., Anderson KP., Spencer CA., Nicoloff JT. Characteristics of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate metabolism in euthyroid man. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1991, **73**, 703-709.
4. Santini F., Hurd RE., Chopra IJ. A study of metabolism of deaminated and sulfoconjugated iodothyronines by rat placental iodothyronine 5-monodeiodinase. *Endocrinology* 1992, **131**, No.4, 1689-1694.
5. Otten MH., Mol JA., Visser TJ. Sulfation preceding deiodination of iodothyronines in rat hepatocytes. *Science* 1983, **221**, 81-83.
6. Mol JA., Visser TJ. Rapid and selective inner ring deiodination of T₄ sulfate by rat liver deiodinase. *Endocrinology* 1986, **117**, 8-12.
7. Kung MP., Spaulding SW., Roth JA. Desulfation of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate by microsomes from human and rat tissues. *Endocrinology* 1988, **122**, 1195-1200.
8. Santini F., Chopra IJ., Wu SY., Solomon DH., Chua Teco GN. Metabolism of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate by tissues of the fetal rat: a consideration of the role of desulfation of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate

Roberto Margutti
Mandatario Iscritto
al Numero 938B

as a source of T₃. Pediatr.Res. 1992, **31**, 541-544.

9. De Herder WW., Hazenberg MP., Pennock-Schroeder AM., Hennemann G., Visser TJ. Rapid bacteria-dependent *in vitro* hydrolysis of iodothyronine conjugates by intestinal contents of humans and rats. Med.Biol. 1986, **64**, 31-35.
10. Santini F., Hurd RE., Lee B., Chopra IJ. Thyromimetic effects of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate in hypothyroid rats. Endocrinology 1993, **133**, No.1, 105-110.
11. Santini F., Chiavato L., Ghiri P., Lapi P., Mammoli C., Montanelli L., Scartabelli G., Ceccarini G., Coccoli L., Chopra IJ., Boldrini A., Pinchera A. Serum iodothyronines in human fetus and the newborn: evidence for an important role of placenta in fetal thyroid hormone homeostasis. J.Cl.Endocrinol.Metab. 1999, **84**, No.2, 493-498.
12. Santini F., Pinchera A., Ceccarini G., Castagna M., Rosellini V., Mammoli C., Montanelli L., Zucchi V., Chopra IJ., Chiavato L. Evidence for the role of the type III-iodothyronine deiodinase in the regulation of 3,5,3'-triiodothyronine content in the human central nervous system. Eur.J.Endocrinol. 2001, **144**, 577-583.
13. Santini F., Cortellazzi D., Baggiani AM., Marconi AM., Beck-Peccoz P., Chopra IJ. A study of the serum 3,5,3'-triiodothyronine sulfate concentration in normal and hypothyroid fetuses at various gestational stages. J.Cl.Endocrinol.Metab. 1993, **76**, No.6, 1583-1587.
14. Chopra IJ., Nguyen D. Demonstration of thyromimetic effects of 3,5,3'-triiodothyronine sulfate (T₃S) in Euthyroid rats. Thyroid 1996, **6**, No.3, 229-232.



Roberto Margutti
Mandatario Iscritto
al Numero 938B

RIVENDICAZIONI

1. Uso di triiodotironina solfato come medicamento.
2. Uso di triodotironina solfato secondo la rivendicazione 1, come agente tireomimetico.
3. Uso secondo la rivendicazione 2, nella terapia di patologie dovute a carenza organica di triiodotironina.
4. Uso secondo la rivendicazione 3, dove dette patologie comprendono: ipotiroidismo primitivo da tireopatie autoimmuni, difetti dell'ormonogenesi, tiroidectomia, ipotiroidismo congenito.
5. Uso secondo la rivendicazione 2, nella terapia di disfunzioni dovute a una ridotta attività della 5'-iodotironina monodesiodasi di tipo I.
6. Uso secondo la rivendicazione 5, dove detta ridotta attività della 5'-iodotironina mono desiodasi di tipo I comprende, tra le sue cause: ipotiroidismo, malattie non tiroidee con impegno sistematico, digiuno, carenza di selenio.
7. Composizioni farmaceutiche, comprendenti come principio attivo triiodotironina solfato.
8. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 7, in cui la triiodotironina solfato è formulata in associazione con la tiroxina.
9. Composizioni farmaceutiche secondo le rivendicazioni da 7 e 8, in cui le medesime comprendono additivi quali eccipienti, diluenti, disgreganti, solventi, veicolanti, coloranti, aromatizzanti, edulcoranti.
10. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 7, in cui la triiodotironina solfato è somministrata a dosaggi variabili da 5 a 1000

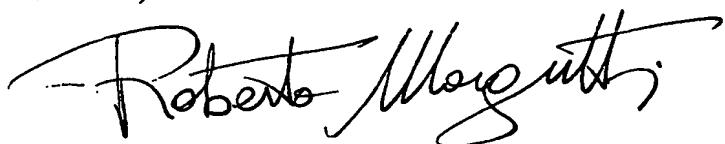
Roberto Margutti
Mandatario Iscritto
al Tribunale 938B

μg; preferibilmente da 10 a 500 μg; più preferibilmente da 25 a 250 μg.

11. Composizioni farmaceutiche secondo la rivendicazione 8, in cui detta associazione è somministrata a dosaggi variabili da 10 a 500 μg per la triiodotironina solfato e da 10 a 250 μg per la tiroxina; preferibilmente da 25 a 250 μg per la triiodotironina solfato e da 25 a 200 μg per la tiroxina.

12. Kit per la somministrazione differenziata delle formulazioni farmaceutiche secondo le rivendicazioni 8, 9 e 11.

Milano, 13 Novembre 2002



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.